

●症 例

ハンセン病の経過中に肺リウマトイド結節が診断の契機となった 関節リウマチの1例

松井 芳憲¹⁾ 赤川志のぶ¹⁾ 益田 公彦¹⁾
松井 弘稔¹⁾ 蛇澤 晶²⁾ 中島 由槻³⁾

要旨：症例は77歳，手指10本欠損，右下腿切断後義足のハンセン病男性．11年前より肩痛・背部痛出現し，6年前に間質性肺炎を指摘されるも精査されず．半年前に胸部CT上右S¹⁰胸膜直下に小結節影出現し，肺癌を疑われ当院紹介となった．気管支鏡検査で診断がつかず，胸腔鏡下肺生検を施行した．内部が融解壊死に陥った胸膜直下の腫瘤で，病理学的には壊死の周囲にpalisading granulomaが見られ，その外層に形質細胞主体の小円形細胞浸潤とリンパ濾胞の増生が認められた．MMP-3抗体・抗CCP抗体ともに高値なことから，本例を関節リウマチと判断し，結節はリウマトイド結節，および関節リウマチに伴う間質性肺炎と診断した．関節症状に乏しい関節リウマチは診断困難なことから，肺に壊死性肉芽腫をみた場合は，稀であるがリウマトイド結節も鑑別にあげるべきであり，特異性の高い自己抗体検査を施行して総合的に判断することが重要である．

キーワード：関節リウマチ，リウマトイド結節，ハンセン病，抗CCP抗体
Rheumatoid arthritis, Rheumatoid nodule, Hansen's disease,
Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下RA) に伴う肺病変は，気管支～細気管支，間質，胸膜，血管病変など多岐にわたる¹⁾．またRAでは様々な臓器に壊死性肉芽腫であるリウマトイド結節がみられることがあり，皮下結節は最も頻度的に多いが²⁾，肺内結節は稀である．特にRAが未診断の場合，診断は極めて困難である．今回，手指欠損等にて関節症状が不明瞭であったハンセン病患者において経過中にみられた肺リウマトイド結節の出現がRA診断の契機となった1例を経験したので報告する．

症 例

症例：77歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：ハンセン病にて手指10本欠損，66歳右下腿切断，70歳白内障手術．

喫煙歴：20歳時から20本/日×50年間．

現病歴：11年前より肩痛・背部痛出現するも精査されず．6年前に間質性肺炎を指摘され前医にて経過観察されていた．半年前に胸部CT上右S¹⁰胸膜直下に小結節が認められ，徐々に増大するため当院紹介となった．

入院時現症：身長158cm，体重36kg，PS 0，H-J I，体温36度，脈拍63/分 整，血圧135/59mmHg，SpO₂ 96%，呼吸数18/分，意識清明，表在リンパ節触知せず，両側下肺背側にfine cracklesを聴取，腹部異常なし，両手指10本欠損，右下腿義足，両上下肢痛覚・知覚消失．

入院時検査所見 (Table 1)：赤沈亢進，CRP，KL-6の軽度上昇とRF，RAHA陽性を認めた．クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗原は陰性であったがアスペルギルス沈降抗体は陽性であった．腫瘍マーカーは，CY-FRAのみ軽度上昇を認めた．

喀痰一般細菌・真菌・抗酸菌検査に異常認めず，喀痰細胞診はclass Iであった．

呼吸機能検査では，VC 2.03L (67.7%)，FEV_{1.0} 1.42L (82.1%)，DLco 3.80ml/min/mmHg (32.7%)と，拘束性障害と拡散機能障害を認めた．

胸部X線写真 (Fig. 1)：両下肺野に網状影，右下肺野に辺縁明瞭な結節影を認めた．

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

¹⁾独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科

²⁾同 病理

³⁾同 呼吸器外科

(受付日平成21年6月4日)

Table 1 Laboratory Findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	70×10 ² /μl	TP	7.9 g/dl	CRP	2.04 mg/dl
St	3%	ALB	3.2 g/dl	RF	172 IU/ml
Sg	63%	T-Bil	0.3 mg/dl	RAHA	×640
Ly	23%	AST	22 IU/l	KL-6	595 U/ml
Mo	8%	ALT	13 IU/l	SP-D	55.5 ng/ml
Eo	2%	LDH	172 IU/l	MPO-ANCA	(-)
Ba	1%	ALP	271 IU/l	PR3-ANCA	(-)
RBC	373×10 ⁴ /μl	BUN	20.5 mg/dl	Aspergillus antigen	(-)
Hb	11.7 g/dl	Cr	0.8 mg/dl	Aspergillus antibody	(+)
Plt	20.5×10 ⁴ /μl	Na	140 mEq/l	Cryptococcus antigen	(-)
ESR	125 mm/hr	K	3.9 mEq/l	Blood gas analysis (room air)	
Tumor markers		Cl	103 mEq/l	pH	7.52
CEA	2.0 ng/ml	FBS	94 mg/dl	PaO ₂	84.9 Torr
CYFRA	2.4 ng/ml			PaCO ₂	40.5 Torr
Pro GRP	24 ng/ml				



Fig. 1 Chest radiograph shows bilateral reticular shadows in both lower lung fields and a pleura-based solitary nodule (arrow) in the right lower lung field.

胸部CT所見 (Fig. 2) : 右S¹⁰の肺野に胸膜に広く接した径18×10mm大の結節を認め、周囲には胸膜直下に網状・線状病変が認められた。造影縦隔条件では、内部がlow densityを示した。また、右S⁸に前医CTで6カ月前にはみられなかった小結節を認めた。

臨床経過(1) : 画像所見より肺癌、クリプトコッカス・アスペルギルスなどの真菌感染症、抗酸菌感染症、リウマトイド結節、Wegener肉芽腫症等を疑い、気管支鏡検査を施行したが、確定診断に至らず、経過観察となった。その後も右肺の結節性病変が増大傾向を認めたため、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) を施行したところ、異常集積を右の肺門リンパ節 (SUV 3.55) と右S¹⁰の結節 (SUV 2.09) に認め

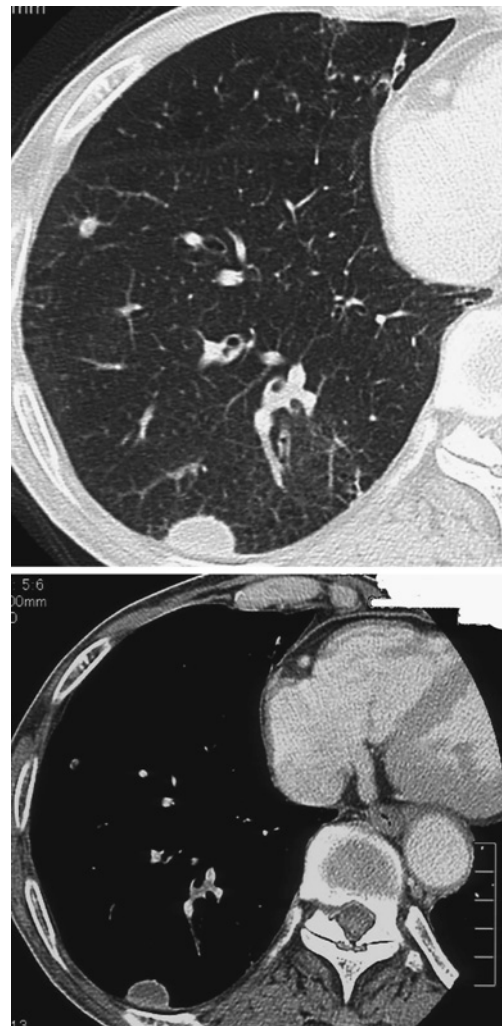


Fig. 2 Chest CT scan shows nodules with internal low density area in the right S⁸ and S¹⁰.

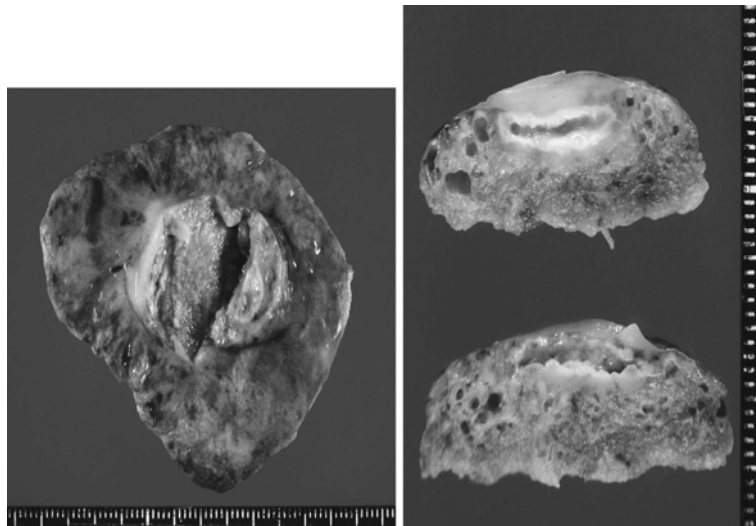


Fig. 3 Macroscopic figures of the specimen resected from the right S¹⁰, showing an 11×12×2-mm nodule with cavitation.

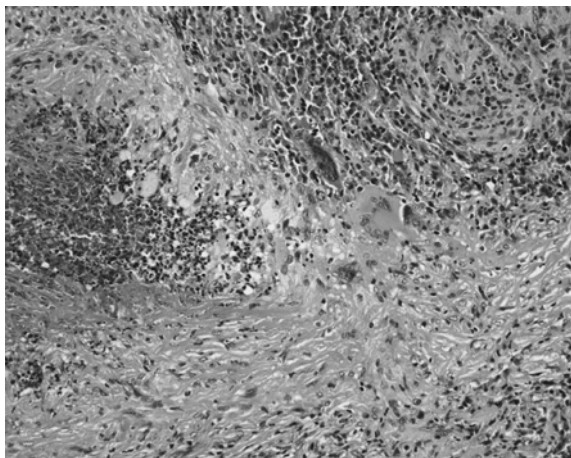


Fig. 4 Histological examination of the nodule revealed a necrotic center surrounded by palisading histiocytes and dense cellular infiltrates.

た。肺癌を否定しきれないと判断し、半年後に胸腔鏡下肺生検を施行した。胸腔内は肺尖と葉間に癒着を認め、横隔膜には胸膜ブランクを認めた。腫瘍は右S¹⁰に存在し、内部には膿性物質が充満していた。術中迅速細胞診で悪性所見が認められなかったため部分切除にて終了した。

病理所見：腫瘍 (Fig.3) は、肉眼的に胸膜直下に存在する 11×12×2mm 大の腫瘍で、内部に壊死物質が充満していた。HE 染色 (Fig.4) では、腫瘍の中心部には好中球浸潤が目立つ融解壊死と凝固壊死に陥った線維組織がみられ、空洞壁内層には palisading histiocytes 及び類上皮細胞、泡沫状組織球が層を成しており、多核巨

細胞も散見された。更に空洞壁外層には組織球、形質細胞主体の小円形細胞浸潤がみられ、リンパ濾胞も多くみられた。明らかな血管炎所見は認めず、オーラミン染色、チール・ニールセン染色、ファンギ・フローラ染色いずれも陰性であった。臨床的にも Wegener 肉芽腫症等の血管炎疾患や感染性肉芽腫性疾患が否定的なことから、病理学的にリウマトイド結節を疑った。一方腫瘍の周囲肺の HE 染色・EVG 染色 (Fig.5) では、胸膜に接した小葉内に広範な硝子性線維化が認められ、それらに接して fibroblastic foci やリンパ濾胞の形成が認められた。線維化病変の分布やリンパ濾胞の存在から膠原病に伴う慢性間質性肺炎が推測された。

臨床経過 (2)：リウマトイド結節の可能性を考慮にいて測定した抗 CCP 抗体が 91.3U/ml (正常：4.5 未満)・MMP-3 抗体が 294ng/ml (正常：36~121) と高値なことから RA を強く疑って経過観察とした。半年後に左肘滑液包炎が出現し、RA の分類基準³⁾を 7 項目中 4 項目満たしたことから、最終的に本例を RA と診断し、肺病変についてはそれに伴う間質性肺炎およびリウマトイド結節と診断した。

考 察

ハンセン病とは、1873 年にノルウェーのハンセンが発見した抗酸菌 *Mycobacterium leprae* によって引き起こされる慢性疾患である⁴⁾。現在、新規患者数は全世界で年間約 25 万人であるが、本邦では年間 0~1 人と非常に稀な疾患となった。ハンセン病では、主に皮膚病変や末梢神経障害として発症し、その結果四肢末端に欠損をきたすことが多いので、もし RA が発症した場合は関節症

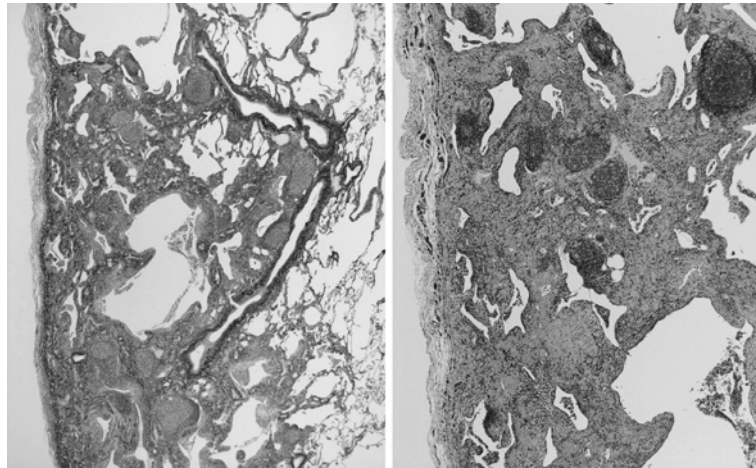


Fig. 5 Histological examination of the lung surrounding the nodule shows widespread interstitial fibrosis and inflammation in the lobules adjacent to pleura with several fibroblastic foci and lymphoid follicles.

状が明らかでなく診断に際し非常に困難と思われる⁴⁾。本例においても手指欠損等があり、当初は RA の診断基準を満たしていなかった。本例では肺に壊死性肉芽腫を形成する他疾患を除外したこと、RA に矛盾しない慢性間質性肺炎像があったこと、RA 特異性の高い MMP-3 抗体・抗 CCP 抗体が高値であったことから RA と判断した。その後左肘滑液包炎が出現し、RA の診断基準を満たしたことから RA と確定した。

RA は様々な関節外病変を呈するが、そのうちリウマトイド結節は全身の様々な臓器にみられる。リウマトイド結節は、微小血管の損傷部にリウマチ因子—免疫複合体が集積し、同部位にて活性化されたマクロファージから TGFβ, TNFα, GM-CSF などのサイトカインが放出されることにより形成されるとされ、組織学的には中心部に壊死がみられ、周囲を柵状の配列を示す組織球, palisading histiocytes が取り囲んでいるものである⁵⁾。この組織学的所見は、RA に特異的なものではないことから診断には除外診断が必要である。真菌感染症、抗酸菌感染症などの慢性感染症、Wegener 肉芽腫症などを十分除外することが重要と思われる。

リウマトイド結節のうち皮下結節が最もよくみられ頻度は 20~30% とされるが²⁾、肺結節は稀である。Walker らは 516 例の RA のうち肺リウマトイド結節がみられたのは 3 例のみ (0.6%) と報告している⁶⁾。肺リウマトイド結節は、喫煙者、男性、慢性肺疾患を有するもの、皮下結節を伴うもの、リウマチ因子高値例に多いとされている^{7,8)}。RA の活動性に相関するという報告⁸⁾がある一方で、関節症状を認めずリウマチ因子陰性のいわゆる肺野先行型 RA において肺リウマトイド結節がみられたという報告もある⁹⁾。

肺リウマトイド結節の画像所見の特徴は、上肺野から

中肺野の胸膜直下や小葉間間質に好発し、多発性であることが多く、40% 前後に空洞形成を伴うとされている⁵⁾¹⁰⁾。通常は結節影を呈するが、気管支血管束に沿った網状・線状影を呈したリウマトイド結節の報告もある¹¹⁾。結節影の大きさは数 mm から 3cm が一般的であるが、直径 7cm とかなり大きな報告もある¹²⁾。本例は、18mm の結節影であったが、頻度的に少ない下肺に単発で認められたことが既報告とは異なっていた。

Howard らは、肺に単発で結節影のみられた RA をまとめたところ 7 例全例が肺癌であったことから、経気管支鏡的肺生検や外科的肺生検による病理学的検査の必要性を指摘している¹³⁾。Pramod らは肺リウマトイド結節における FDG-PET の SUV 値は 2.5 以下と低く、FDG-PET 検査は非侵襲的であり、肺癌との鑑別に有用であろうと述べている¹⁴⁾。しかし本例では、FDG-PET で SUV 値が 3.55 と高値であり、慢性肺疾患を有する男性喫煙者であったことから肺癌との鑑別に苦慮し、外科的肺生検による病理学的検査を行った。実際、最終的に肺癌ではなくリウマトイド結節と判明した例では、胸膜直下の単発の病変であって、経気管支鏡的肺生検で診断がつかないため、外科的肺生検を施行した例が多い¹⁵⁾¹⁶⁾。

間質性肺炎は RA の肺病変の中では最も合併頻度が高く、胸部 X 線では約 3%、胸部 CT では 10~50% にみられるとされている¹⁷⁾。田中らは RA 63 例の CT 所見を検討し、スリガラス影と網状影がそれぞれ 90%、98% と極めて高頻度に見られたと報告している¹⁸⁾。Lee らは間質性肺炎を有する RA 18 例の外科的肺生検について検討し、usual interstitial pneumonia (UIP) が 10 例と最も多く、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 6 例、organizing pneumonia (OP) 2 例であり、大多数において RA の発症が肺病変に先行していたと報告して

いる¹⁹⁾。本例で6年前より指摘されていた間質性肺炎は、画像上網状影を呈したが、RAの関節症状の出現時期が不明瞭でありいずれが先行したかは不明であった。

RAの診断に関しては、本例をRAの分類基準³⁾に当てはめると当初は7項目中2項目満たしたのみであったが、後に左肘滑液包炎等が出現し、RAの分類基準を7項目中4項目満たしたことから、最終的に本例をRAと診断した。また、本例においては抗CCP抗体が当初より陽性であり早期診断としての有用性が示唆された。抗CCP抗体は、シトルリン化蛋白の一つであるフィラゲリンのシトルリン化部位を含むペプチドを環状構造とした抗原を用いて検出されるRAに特異的な自己抗体であり、感度65%、特異度96%と診断に有用であるとされている²⁰⁾。抗CCP抗体は、特に早期RAの診断的価値が高いとされ、最近ではRAを疑った場合、診断を補助する有力な検査として積極的に施行されることが多い。

関節症状に乏しい関節リウマチは診断困難なことから、肺に壊死性肉芽腫をみた場合は、稀であるがリウマトイド結節も鑑別にあげるべきであり、特異性の高い自己抗体検査を施行して総合的に判断することが重要であると思われた。

引用文献

- 1) Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24: 242—254.
- 2) Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 191—209.
- 3) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315—324.
- 4) 後藤正道, 野上玲子, 畑野研太郎, 他. ハンセン病治療指針(第2版). 日本ハンセン病学会雑誌 2006; 75: 191—226.
- 5) Morris Z. The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33: 761—767.
- 6) Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47: 501—520.
- 7) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770—777.
- 8) Yuji M, Seiya K, Hideaki W, et al. Rheumatoid nodules of the Lung in a patient with Palindromic Rheumatism. *Internal Medicine* 1992; 31: 951—954.
- 9) Eraut D, Evans J, Caplin M. Pulmonary necrobiotic nodules without rheumatoid arthritis. *Br J Dis Chest* 1978; 72: 301—306.
- 10) Panettiere F, Chandler BF. Pulmonary cavitation in rheumatoid disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 89—95.
- 11) Atsuko K, Tadakatsu M, Michihiko N, et al. Rheumatoid arthritis with diffuse pulmonary rheumatoid nodules. *Pathology International* 2004; 54: 798—802.
- 12) Christie GS. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47: 501—520.
- 13) Howard J, Pope LM, Michael WP, Peterson. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis A diagnostic dilemma. *Chest* 1989; 96: 1022—1025.
- 14) Pramod G, Fabio P, Elissa LK. Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules. *Clin Rheumatology* 2005; 24: 402—405.
- 15) 花田太郎, 桧沢伸之, 小倉滋明, 他. 肺腺癌との鑑別が困難であった Necrobiotic nodule の1例. 日呼吸会誌 1995; 33: 369—372.
- 16) 照内聡美, 坂東政司, 杉山幸比古, 他. 肺内に多発空洞性リウマチ結節を呈した慢性関節リウマチの1例. 日胸疾会誌 1999; 37: 829—833.
- 17) Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 667—685.
- 18) Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung disease: CT Findings. *Radiology* 2004; 232: 81—91.
- 19) Lee HK, Kim DS, Yoo J, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019—2027.
- 20) Dubucquoi S, Solau-gervais E, Lefranc D, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 415—419.

Abstract**Rheumatoid arthritis diagnosis based on the detection of a pulmonary rheumatoid nodule in a patient with Hansen's disease**

Yoshinori Matsui¹⁾, Shinobu Akagawa¹⁾, Kimihiko Masuda¹⁾, Hirotohi Matsui¹⁾,
Akira Hebisawa²⁾ and Yoshiki Nakajima³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

²⁾Department of Pathology, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

³⁾Department of Chest Surgery, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

A 77-year-old man with Hansen's disease was referred to our hospital because of a small nodular lesion detected adjacent to the pleura in the right lower lobe (S¹⁰) on chest CT. He had lost all ten fingers due to Hansen's disease and was using a prosthetic limb after amputation of the right lower leg. Although the patient had an 11-year history of shoulder and back pain and was suspected of having interstitial pneumonia 6 years previously, no detailed examination had been conducted. Bronchoscopy did not yield a definitive diagnosis, and a lung biopsy was performed under thoracoscopic guidance. Histological examination of the resected nodule with colliquative necrosis revealed palisading granulomas with multinucleated giant cells and plasma cell infiltration with formation of lymphoid follicles. Since serum levels of both anti-MMP3 and anti CCP antibodies were elevated, rheumatoid arthritis (RA) with rheumatoid lung was diagnosed. Therefore, the nodule was considered a rheumatoid nodule. Since diagnosis of rheumatoid arthritis is difficult when lacking characteristic joint manifestations, it is important to include rheumatoid nodules as a differential diagnosis and to measure RA specific autoantibodies, to make a comprehensive diagnosis for non-specific necrotizing granulomas.